

**REGKIRONA™
(regdanvimabe)**

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos
do Brasil Ltda.**

**Solução para infusão
960 mg/16 mL**

regdanvimabe**APRESENTAÇÃO**

Cada frasco-ampola contém 960 mg de regdanvimabe*.

Cada mL da solução para infusão contém 60 mg de regdanvimabe.

Caixa com 1 frasco-ampola com 16 mL (960 mg/16 mL).

* O regdanvimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante produzido através da tecnologia de DNA recombinante em uma linha de células de mamíferos (Ovário de Hamster Chinês).

PARA USO INTRAVENOSO APÓS DILUIÇÃO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola com 16 mL contém

Princípio ativo: regdanvimabe.....960 mg

Excipientes: L-histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloridrato de arginina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente ao **REGKIRONA™**.

1. INDICAÇÃO

REGKIRONA™ é indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos que não requerem suplementação de oxigênio, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente e com alto risco de progressão para COVID-19 grave.

O alto risco é definido como pacientes que atendem a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Ter índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 ;
- Ter doença renal crônica;
- Ter diabetes;
- Ter doença imunossupressora;
- Estar atualmente recebendo tratamento imunossupressor;
- Ter 65 anos ou mais;
- Ter 55 anos ou mais e ter:
 - Doença cardiovascular ou
 - Hipertensão ou
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.

É importante ressaltar que também existem contraindicações, ou seja, existem limitações associadas ao **REGKIRONA™**, portanto, este medicamento não está indicado para uso em pacientes que:

- estiverem hospitalizados devido ao COVID-19;
- necessitarem de oxigenoterapia devido ao COVID-19; ou
- requererem um aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal devido ao COVID-19, em pacientes submetidos à oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada ao COVID-19.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo CT-P59 3.2 Parte 2 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que estuda regdanvimabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 leve a moderado. Este estudo envolveu pacientes adultos que não foram hospitalizados e apresentavam pelo menos um ou mais sintomas de COVID-19 para ≤ 7 dias, saturação de oxigênio $> 94\%$ no ar ambiente e sem necessidade de terapia de oxigênio suplementar.

O tratamento foi iniciado após a obtenção de uma confirmação positiva de infecção viral por SARS-CoV-2. Os pacientes foram randomizados de maneira 1:1 para receber uma única infusão de regdanvimabe em doses de 40 mg/kg (N=656) ou placebo (N=659) durante 60 minutos no conjunto de intenção de tratar (ITT). O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com sintomas clínicos que necessitam de hospitalização, oxigenoterapia ou que apresentam mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2 até o dia 28 e isso foi analisado no conjunto ITT - Alto risco definido como todos os pacientes designados aleatoriamente para estudar medicamentos, que apresentam alto risco de progredir para COVID-19 e/ou hospitalização e que atendem a pelo menos um dos critérios de alto risco. Os principais desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes com sintomas clínicos que necessitam de hospitalização, oxigenoterapia ou que apresentam mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2 até o dia 28 no conjunto ITT, tempo para recuperação clínica até o Dia 14 no conjunto ITT – Alto risco e tempo para recuperação clínica até o Dia 14 no conjunto ITT.

Na linha basal, a idade mediana foi de 48 anos (faixa: 18 a 87); 13,0% de pacientes com 65 anos ou mais e 2,7% de pacientes com 75 anos ou mais; 51,3% dos pacientes eram do sexo masculino; 86,1% eram brancos, 0,5% eram negros ou afro-americanos e 1,1% eram asiáticos e 21,0% eram hispânicos ou latinos. Os pacientes tiveram COVID-19 leve (53,0%) a moderada (46,4%); o tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 4 dias; a carga viral média foi de 5,8 log₁₀ cópias/mL no grupo de tratamento com regdanvimabe e 5,9 log₁₀ cópias/mL no grupo de placebo. Em geral, os dados demográficos da linha basal e as características da doença foram bem equilibrados entre os grupos de regdanvimabe e placebo. Em termos de gravidade da doença, 52,3% e 53,7% dos pacientes nos grupos de regdanvimabe e placebo, respectivamente, tiveram COVID-19 leve e 47,0% e 45,8% dos pacientes nos grupos de regdanvimabe e placebo, respectivamente, tiveram COVID-19 moderada.

Proporção de pacientes com sintomas clínicos que necessitam de hospitalização, oxigenoterapia ou que apresentam mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2 até o dia 28

A proporção de pacientes com sintomas clínicos que necessitam de hospitalização, oxigenoterapia ou que apresentam mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2 até o dia 28 em receptores de regdanvimabe foi reduzida em 72% e 70% em comparação com o placebo no conjunto ITT – Alto risco e conjunto ITT, respectivamente (Tabela 1). Houve 1 e 2 mortes em pacientes tratados com regdanvimabe e pacientes tratados com placebo, respectivamente.

Tabela 1: Proporção de Pacientes com Sintomas Clínicos Que Necessitam de Hospitalização, Oxigenoterapia ou Experimentando Mortalidade Devido à Infecção por SARS-CoV-2 até o dia 28 no estudo CT-P59 3.2 Parte 2

		regdanvimabe (infusão IV 40 mg/kg)	Placebo
Desfecho primário (Conjunto de intenção de tratar – Alto risco)	Proporção (n, %)	14/446 (3,1%)	48/434 (11.1%)
	Diferença (IC 95%) ^a	-8,0 (-11,7, -4,5)	
	Valor p ^b	<0,0001	
Principal desfecho secundário (conjunto de intenção de tratar)	Proporção (n, %)	16/656 (2,4%)	53/659 (8.0%)
	Diferença (IC 95%) ^a	-5,9 (-8,5, -3,3)	
	Valor p ^b	<0,0001	

Nota: O sintoma clínico que necessita de hospitalização, oxigenoterapia ou que apresenta mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2 até o dia 28 está incluído. O critério de hospitalização é ≥ 24 horas de cuidados intensivos. Os critérios de oxigenoterapia são pelo menos 24 horas de tratamento com oxigênio suplementar e medição de SpO₂ no ar ambiente antes da aplicação de oxigênio suplementar, mostrando $\leq 94\%$.

^a A diferença estimada de proporções entre dois grupos de tratamento usando ponderações de CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) e o intervalo de confiança (IC) de Newcombe de 95% com ponderações de CMH são apresentados. A análise foi estratificada por Idade (≥ 60 anos vs. < 60 anos), comorbidades basais (Sim vs. Não) e região (Estados Unidos vs. União Europeia vs. outras).

^b O valor p baseado no teste CMH estratificado é apresentado. O teste CMH foi estratificado por idade (≥ 60 anos vs. < 60 anos), comorbidades basais (Sim vs. Não) e região (Estados Unidos vs. União Europeia vs. outras).

Tempo para recuperação clínica até o Dia 14

No Estudo CT-P59 3.2 Parte 2, o tempo mediano para recuperação clínica (pelo menos 48 horas) no conjunto ITT - Alto risco foi significativamente menor para pacientes tratados com regdanvimabe em comparação com pacientes tratados com placebo (mediana, 9,27 dias vs. não calculado). Como menos de 50% dos pacientes no grupo de placebo alcançaram a recuperação clínica até o Dia 14, o tempo mediano para recuperação clínica até o Dia 14 não foi calculado. No entanto,

pode ser considerado que os pacientes de alto risco no grupo de tratamento com regdanvimabe demonstraram um tempo reduzido para recuperação clínica de pelo menos 4,73 dias em comparação com o grupo de placebo, assumindo o tempo mediano para recuperação clínica em pacientes de alto risco do grupo de placebo como 14 dias. A diferença no tempo para recuperação clínica entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$ [teste de log-rank estratificado]; taxa de recuperação clínica [IC 95%] = 1,58 [1,31, 1,90]).

No conjunto ITT, o tempo mediano para recuperação clínica (pelo menos 48 horas) foi significativamente menor para pacientes tratados com regdanvimabe em comparação com pacientes tratados com placebo (mediana, 8,38 dias vs. 13,25 dias). A diferença no tempo para recuperação clínica entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$ [teste de log-rank estratificado]; taxa de recuperação clínica [IC 95%] = 1,50 [1,29, 1,73]).

Entre os pacientes de risco não alto, o tempo mediano para recuperação clínica (pelo menos 48 horas) também foi significativamente menor para pacientes tratados com regdanvimabe em comparação com pacientes tratados com placebo (mediana, 7,27 dias vs. 10,41 dias). A diferença no tempo para recuperação clínica entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($p = 0,0070$ [teste de log-rank estratificado]; taxa de recuperação clínica [IC 95%] = 1,40 [1,09, 1,78]).

Os sintomas avaliados foram febre, tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, dor de garganta, dor no corpo ou muscular, fadiga e dor de cabeça. A recuperação clínica foi definida como sintomas classificados como "ausentes" ou "leves" em intensidade por pelo menos 48 horas. O tempo para a recuperação clínica foi definido como o tempo em que os sintomas pontuados como 'moderados' ou 'graves' na linha basal sendo classificados como 'leves' ou 'ausentes', e os sintomas classificados como 'leves' ou 'ausentes' na linha basal sendo classificados como 'ausentes' após a administração do medicamento em estudo. Os sintomas "ausentes" em intensidade na linha basal devem ser mantidos como "ausentes" por pelo menos 48 horas. O sintoma que estava ausente na linha basal, mas se tornou "grave", "moderado" ou "leve" em intensidade durante o estudo foi considerado clinicamente recuperado se voltou a ser "ausente" por pelo menos 48 horas. Os sintomas ausentes na linha basal foram considerados clinicamente recuperados se estivessem "ausentes" por pelo menos 48 horas.

Virologia

No Estudo CT-P59 3.2 Parte 2, os pacientes randomizados para o grupo de tratamento com regdanvimabe tiveram uma redução maior na eliminação viral em espécimes de esfregaço nasofaríngeo (títulos) com base em RT-qPCR até o Dia 7 em comparação com os pacientes no grupo de placebo. As alterações médias (SE) da linha basal para a eliminação viral no Dia 7 foram -2,770 (0,0652) e -2,236 (0,0637) \log_{10} cópias/mL no grupo de tratamento com regdanvimabe e grupo de placebo, respectivamente (Figura 1).

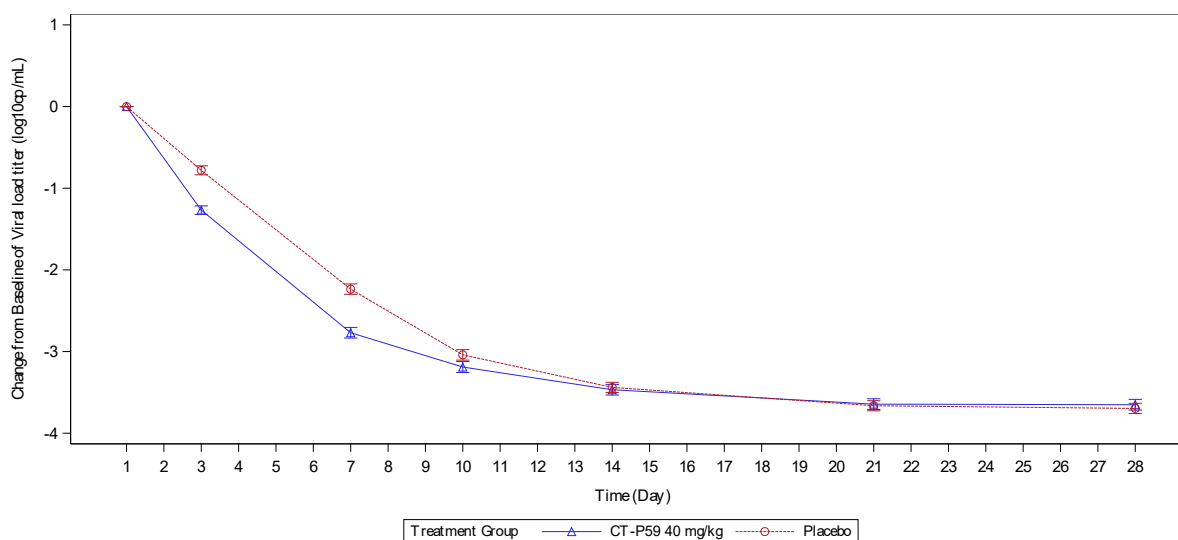


Figura 1: Alteração Média (\pm SE) da linha basal para o Título Viral (em \log_{10} cp/mL) de RT-qPCR no Estudo CT-P59 3.2 Parte 2: Conjunto de Intenção de Tratar Infectados (ITTI)

Referências bibliográficas

- 1) Clinical Study Report – CT-P59 3.2 (Part 1): DAY 28 CLINICAL STUDY REPORT (PART 1): A Phase 2/3, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CT-P59 in Combination with Standard of Care in Outpatients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection.
- 2) Clinical Study Report – CT-P59 3.2 (Part 2): TOPLINE DAY 28 CLINICAL STUDY REPORT (PART 2): A Phase 2/3, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CT-P59 in Combination with Standard of Care in Outpatients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico

Mecanismo de ação

O regdanvimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante. O mecanismo de ação do regdanvimabe no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 é a ligação de regdanvimabe ao domínio de ligação do receptor (*RBD*; *receptor binding domain*) da proteína spike de SARS-CoV-2 com constante de dissociação $K_D = 0,065$ nM, assim, inibindo a interação entre o *RBD* de SARS-CoV-2 e o receptor celular, ou seja, a enzima conversora de angiotensina 2 (*ACE2*; *angiotensin-converting enzyme 2*), e consequentemente bloqueando a entrada celular e a infecção pelo SARS-CoV-2.

Atividade antiviral

A atividade de neutralização *in vitro* do regdanvimabe contra o SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) foi avaliada pelo teste de neutralização por redução de placa (*PRNT*; *plaque reduction neutralisation test*) usando células VeroE6. O regdanvimabe neutralizou o SARS-CoV-2 com um valor de IC_{50} de 9,70 ng/mL e um valor de IC_{90} de 25,09 ng/mL.

O efeito *in vivo* de regdanvimabe foi avaliado em hamsters sírios dourados, furões e macacos rhesus. A administração terapêutica de regdanvimabe com 15, 30, 60 ou 90 mg/kg em hamsters inoculados com vírus demonstrou a capacidade de neutralização viral eficaz em relação a alterações de título viral de 2 a 5 dias após a infecção (dpi) no pulmão, concha ou intestino. A administração terapêutica de regdanvimabe em doses de 3 ou 30 mg/kg em furões inoculados com vírus demonstrou melhora dos sinais clínicos e alterações patológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2 e diminuição dos títulos virais na lavagem nasal, concha nasal e pulmão. Nenhum título viral de esfregaços da garganta e nasais foi detectado a partir de 2 dpi em macacos rhesus administrados com administração terapêutica de regdanvimabe com 45 ou 90 mg/kg em comparação com o grupo de controle que atingiu vários níveis de pico em 2 dpi e diminuiu até 6 dpi.

Resistência Antiviral

Existe um risco potencial de falha do tratamento devido ao desenvolvimento de variantes virais que são resistentes ao regdanvimabe. Os profissionais de saúde de prescrição devem considerar a prevalência de variantes de SARS-CoV-2 em sua área, onde houver dados disponíveis, ao considerar as opções de tratamento.

O estudo de escape através da passagem de vírus *in vitro* com vírus SARS-CoV-2 autênticos em células VeroE6 na presença/ausência de regdanvimabe identificou uma substituição de aminoácido S494P pelo aminoácido 494 localizado no *RBD* da proteína spike. A variante mostrou suscetibilidade reduzida ao regdanvimabe no ensaio de neutralização por redução de placa. Os resultados do ensaio de pseudovírus mostraram que o regdanvimabe foi amplamente suscetível a mutantes naturalmente ou potencialmente emergentes, exceto S494P, S494L, Q493K e Q493R (IC_{50} : >500 ng/mL).

O teste de neutralização por redução de placa (*PRNT*; *plaque reduction neutralisation test*) usando a variante do vírus SARS-CoV-2 autêntico indica que regdanvimabe reteve a atividade contra a variante inglesa (alteração de 0,56 vez no valor de IC_{50}), a variante brasileira P.2 (alteração de 2,16 vezes no valor de IC_{50}), a variante de nova york (alteração de 3,34 vezes no valor de IC_{50}) e a variante nigeriana (alteração de 2,37 vezes no valor de IC_{50}). A suscetibilidade reduzida contra a variante brasileira P.1 (alteração de 167,90 vezes no valor de IC_{50}), a variante sul-africana (alteração de 310,06 vezes no valor de IC_{50}), a variante califórnia (alteração de 73,89 vezes e 54,08 vezes no valor de IC_{50} para B.1.427 e B.1.429, respectivamente) e a variante indiana (alteração de 23,89 vezes e 182,99 vezes no valor de IC_{50} para B.1.617.1

e B.1.617.2, respectivamente) foi observada (Tabela 2). Os dados de microneutralização usando a variante do vírus SARS-CoV-2 autêntico indica que o regdanvimabe retém a atividade contra a variante inglesa (alteração de 1,4 vez no valor de IC₅₀) e potência reduzida contra a variante sul-africana (alteração de 19,75 vezes no valor de IC₅₀) e a variante brasileira P.1 (alteração de 137,88 vezes no valor de IC₅₀) (Tabela 2).

Um estudo de eficácia *in vivo* foi realizado na variante sul-africana ou em furões inoculados com vírus do tipo selvagem a 80 e 160 mg/kg, que correspondiam às doses equivalentes humanas clinicamente relevantes de 20 mg/kg e 40 mg/kg. Além disso, estudos de eficácia *in vivo* foram conduzidos em camundongos transgênicos ACE2 humanos desafiados com a variante brasileira P.1 ou a variante indiana B.1.617.2 que os camundongos foram tratados com CT-P59 em doses de 5, 20, 40 e 80 mg/kg que correspondem às doses equivalentes humanas clinicamente relevantes de 2,5, 10, 20, 40 mg/kg, respectivamente. Os estudos de eficácia em animal *in vivo* demonstraram que as dosagens relevantes clinicamente de CT-P59 reduzem efetivamente as cargas virais e previnem a exacerbação da infecção contra a variante sul-africana e a variante brasileira P.1 e a variante indiana B.1.617.2.

Tabela 2: Dados de Neutralização do Pseudovírus e SARS-CoV-2 Autêntico para regdanvimabe

Linhagem com Substituição de Proteína Spike	Principais Substituições Testadas ^a	Redução (vezes) na Suscetibilidade (Vírus Autêntico)	Redução (vezes) na Suscetibilidade (Pseudovírus) ^f
B.1.1.7 (Reino Unido)	N501Y/681H	Nenhuma alteração ^{b, d, e}	Nenhuma alteração ^b
P.1 (Brasil)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^e /167,90 ^d	35,58
P.2 (Brasil)	E484K	Nenhuma alteração ^{b, d}	8,66
B.1.351 (África do Sul)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^e / 310,06 ^d	96,80
B.1.427 (Califórnia)	L452R	73,89 ^d	34,97
B.1.429 (Califórnia)	L452R	54,08 ^d	34,97
B.1.526 (Nova York) ^c	E484K/A701V	Nenhuma alteração ^{b, d}	Nenhuma alteração ^b
B.1.525 (Nigéria)	E484K/Q677H	Nenhuma alteração ^{b, d}	Nenhuma alteração ^b
B.1.617.1 (Índia)	L452R/E484Q/P681R	23,89 ^d	29,31
B.1.617.2 (Índia)	L452R/T478K/P681R	182,99 ^d	Nenhuma alteração ^b

^a Para variantes com mais de uma substituição de interesse, apenas aquela(s) com o maior impacto na atividade é(são) listada(s)

^b Nenhuma alteração: Redução <5 vezes na suscetibilidade

^c Nem todos os isolados da linha de Nova York abrigam a substituição de E484K (em fevereiro de 2021)

^d O estudo foi realizado utilizando o teste de neutralização por redução de placa

^e O estudo foi realizado utilizando o teste de microneutralização

^f Principais substituições para variantes globais foram testadas em um ensaio de pseudovírus

Os testes genotípicos e fenotípicos estão em andamento em estudos clínicos para monitorar variações de spike associadas à resistência do regdanvimabe. Até o momento, a observação de potenciais variantes resistentes ao regdanvimabe (Q493K e S494P) na linha basal tem sido rara. Embora variantes de regdanvimabe emergentes de tratamento (Q493K e S494P) tenham sido observadas em braços de tratamento de monoterapia com regdanvimabe, nenhum desses pacientes precisou de oxigenoterapia ou hospitalização ou apresentou mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2.

É possível que as variantes associadas à resistência ao regdanvimabe possam ter resistência cruzada a outros anticorpos monoclonais direcionados ao RBD de SARS-CoV-2. A relevância clínica não é conhecida.

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas do regdanvimabe foram investigadas em indivíduos saudáveis e doentes com COVID-19 ligeiro a moderado.

Absorção e distribuição

Após a administração do regime de dosagem recomendado (uma dose única de 40 mg/kg) em pacientes com COVID-19, a o nível de C_{max} médio geométrico (CV%) foi de 958,1 µg/mL (22,5%).

A média geométrica (CV%) aparente do volume de distribuição no estado estacionário (V_{SS}) após a administração intravenosa de regdanvimabe 40 mg/kg foi de 99,7 mL/kg (21,9%) em pacientes com COVID-19.

Eliminação

As vias de eliminação do regdanvimabe não foram caracterizadas. Nenhuma diferença significativa relacionada à idade-peso na depuração ou volume de distribuição foi observada em pacientes com COVID-19.

Em estudos com pacientes com COVID-19, a depuração média geométrica (\pm SD) de regdanvimabe 40 mg/kg foi de 0,2 \pm 0,02 mL/hr/kg .

A meia-vida de eliminação média variou de 16,6 dias a 22,0 dias para 10, 20, 40 e 80 mg/kg de regdanvimabe administrado a indivíduos saudáveis. Em pacientes com COVID-19, a meia-vida de eliminação média geométrica para 40 mg/kg de regdanvimabe foi de 15,8 dias.

Linearidade

Com base na análise farmacocinética em indivíduos saudáveis, regdanvimabe foi aproximadamente proporcional à dose em termos de exposição máxima e sistêmica ($C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{0-último}$ e AUC_{0-inf}) no intervalo de dose de 10 mg / kg a 80 mg / kg.

Outras populações especiais

Idosos

Dos 1642 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 randomizados no estudo clínico ambulatorial (não-hospitalizado) (Estudo CT-P59 3.2 Parte 1 e Parte 2), 13,7% tinham 65 anos ou mais e 2,7% tinham 75 anos ou mais. Com base nas análises do subgrupo de farmacocinética, não há diferença na farmacocinética em pacientes idosos em comparação com pacientes mais jovens.

Pacientes pediátricos

A farmacocinética do regdanvimabe em pacientes pediátricos não foi avaliada.

Insuficiência hepática e renal

A farmacocinética do regdanvimabe não foi avaliada em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. O regdanvimabe não é eliminado intacto na urina, então, não se espera que insuficiência renal afete a exposição ao regdanvimabe.

Dados de segurança não clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base nos estudos convencionais de reatividade cruzada de tecidos e toxicidade de dose repetida.

Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 3 semanas, a administração de regdanvimabe em macacos cynomolgus em níveis de dose de até 400 mg/kg/dose uma vez por semana foi clinicamente bem tolerada. Todos os animais sobreviveram durante o estudo e não houve efeitos relacionados ao regdanvimabe na maioria dos parâmetros. No entanto, a 400 mg/kg (pelo menos 4,5 vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes com COVID-19 com administração intravenosa única de 40 mg/kg), diminuições transitórias moderadas a acentuadas nos neutrófilos e parâmetros hematológicos foram observados em 2 de 10 animais. Esses achados não foram associados às ações farmacológicas e geralmente transitórias mesmo durante o período de dosagem, nenhuma alteração da linha basal e nenhuma diferença entre os grupos de tratamento e de placebo nos parâmetros de hematologia e química clínica observados em pacientes com COVID-19, indicando que esses achados não clínicos não são preditivos de resultados humanos.

Nos estudos de TCR com regdanvimabe utilizando tecidos humanos adultos, neonatais e cynomolgus, foram observadas colorações positivas específicas em células da camada aracnoide da meninge no cérebro e/ou tecidos da medula espinhal. Esses achados não foram associados a sintomas neurológicos e achados histopatológicos no estudo de toxicidade, indicando que este achado de TCR é menos provável de ter relevância clínica.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicologia reprodutiva com regdanvimabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

REGKIRONA™ é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade incluindo Reações relacionadas à infusão

Foram observadas raramente reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, com outros anticorpos monoclonais IgG1. Se ocorrerem sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade ou anafilaxia clinicamente significativa, interrompa imediatamente a administração e inicie medicamentos apropriados e/ou terapia de suporte.

Foram observadas reações relacionadas à infusão com a administração de regdanvimabe.

Os sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão podem incluir febre, dificuldade em respirar, saturação de oxigênio reduzida, calafrios, fadiga, arritmia (ex.: fibrilação atrial, taquicardia, bradicardia, palpitação), dor ou desconforto no peito, fraqueza, estado mental alterado, náusea, dor de cabeça, broncoespasmo, hipotensão, hipertensão, angioedema, irritação da garganta, erupção cutânea incluindo urticária, prurido, mialgia, reações vasovagais (ex.: pré-síncope, síncope), tonturas e sudorese.

Se ocorrer uma reação relacionada à infusão, a redução ou suspensão da infusão deve ser considerada e os medicamentos apropriados e/ou os cuidados de suporte devem ser administrados.

Atenuação de Resposta Imune

Existe um risco teórico de que a administração de anticorpos possa atenuar a resposta imune endógena ao SARS-CoV-2 e tornar os pacientes mais suscetíveis à reinfeção.

Gravidez (categoria C).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não foram realizados estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva com regdanvimabe. Em estudos de reatividade cruzada de tecidos (*TCR; tissue cross-reactivity*) com regdanvimabe utilizando tecidos fetais e neonatais humanos, não foi detectada nenhuma ligação clínica preocupante nos tecidos fetais. Os anticorpos da imunoglobulina humana G1 (IgG1) são conhecidos por atravessar a barreira placentária; portanto, o regdanvimabe tem potencial para ser transferido da mãe para o feto em desenvolvimento. Não se sabe se a transferência potencial de regdanvimabe fornece algum benefício ou risco do tratamento para o feto em desenvolvimento.

REGKIRONA™ deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para a mãe e o feto, considerando todos os fatores de saúde associados.

Amamentação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o regdanvimabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a amamentação deve ser evitada durante a terapia com **REGKIRONA™**.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

Uso em crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade pois não existem dados que mostrem que este medicamento é seguro e funciona nesta faixa etária.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se espera que **REGKIRONA™** tenha qualquer efeito na sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação com regdanvimabe.

O regdanvimabe é um anticorpo monoclonal que não é excretado nem metabolizado por via renal pelas enzimas do citocromo P450; portanto, as interações com medicamentos concomitantes que são excretados por via renal ou que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450 são consideradas improváveis.

Resposta imune

Não foram realizados estudos de interação. A administração concomitante de regdanvimabe com vacinas COVID-19 não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Não congelar. Manter o medicamento na embalagem para proteger da luz.

Após a preparação, manter o medicamento entre 2 e 8 °C por no máximo 24 horas.

Solução diluída para infusão

A estabilidade físico-química em uso foi demonstrada durante 72 horas a 2°C - 8°C ou 4 horas a ≤30°C após diluição em solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para infusão.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão preparada deve ser usada imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições anteriores ao uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Prazo de Validade

O prazo de validade do **REGKIRONA™** 960 mg é de 12 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Mantenha-o em sua embalagem original.

REGKIRONA™ é uma solução líquida estéril, límpida a opalescente, incolor a amarelo claro em um frasco-ampola de vidro com rolha de borracha e selo flip-off de alumínio, fornecido como um concentrado para solução para infusão.

Antes de usar, verifique o aspecto do medicamento.

Descarte o medicamento não utilizado e/ou com data de validade vencida.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

REGKIRONA™ deve ser administrado como uma infusão IV por meio de bomba de infusão. **REGKIRONA™** só pode ser administrado em ambientes nos quais os profissionais de saúde tenham acesso imediato a medicamentos para tratar uma reação grave à infusão, como anafilaxia. Os pacientes devem ser monitorados clinicamente durante a administração e observados por pelo menos 1 hora após o término da infusão.

O uso deste medicamento deve ser administrado assim que possível após teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 7 dias após o início dos sintomas.

Instruções gerais

A posologia recomendada de **REGKIRONA™** em adultos é uma infusão intravenosa única (IV) de 40 mg/kg.

Dilua o concentrado com solução de cloreto de sódio

A solução de **REGKIRONA™** para infusão deve ser preparada por um profissional de saúde qualificado, utilizando técnicas assépticas:

- Retire o(s) frasco(s)-ampola de **REGKIRONA™** do refrigerador e deixe atingir a temperatura ambiente (não superior a 30°C) por aproximadamente 20 minutos antes da preparação. **Não exponha ao calor direto. Não agite o(s) frasco(s)-ampola.**
- **REGKIRONA™** é uma solução para infusão límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido. Inspeção visualmente o(s) frasco(s)-ampola de **REGKIRONA™** quanto a partículas e descoloração antes da diluição. Se qualquer um dos dois for observado, o(s) frasco(s)-ampola deve(m) ser descartado(s), e novo(s) frasco(s)-ampola deve(m) ser usado(s) para a preparação.
- Calcule o volume total de **REGKIRONA™** a ser administrado. O volume de **REGKIRONA™** é calculado da seguinte maneira.

Cálculo para determinar o volume total de **REGKIRONA™** a ser administrado:

$$\frac{\text{Peso corporal do paciente (kg)} \times \text{dose de } \mathbf{REGKIRONA^{\text{TM}}} (40 \text{ mg/kg})}{\text{Concentração do frasco-ampola (60 mg/mL)}} = \text{Volume de } \mathbf{REGKIRONA^{\text{TM}}} (\text{mL})$$

Cálculo para determinar o número total de frascos de **REGKIRONA™** necessários:

$$\frac{\text{Volume total de } \mathbf{REGKIRONA^{\text{TM}}} (\text{mL}) \text{ a ser administrado}}{\text{Volume total por frasco-ampola (16 mL/frasco-ampola)}} = \text{Número de frascos-ampola de } \mathbf{REGKIRONA^{\text{TM}}} \text{ necessários}$$

Tabela 3: Cálculos de amostra para pacientes que receberam a dose recomendada de 40 mg/kg de **REGKIRONA™ para peso variando de 40 kg a 120 kg**

Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume (mL)	Frascos-ampola (n)
40	1.600	27	2
60	2.400	40	3
80	3.200	53	4
100	4.000	67	5
120	4.800	80	5

Nota: Se o peso do paciente for superior a 200 kg, o cálculo da dose deve usar 200 kg. A dose máxima recomendada é de 8.000 mg.

- Dilua o **REGKIRONA™** em uma bolsa contendo solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão. O volume total de medicamento e cloreto de sódio devem ser 250 mL.
 - Em uma bolsa de 250 mL de cloreto de sódio, retire e elimine o volume necessário (que é idêntico ao volume calculado de **REGKIRONA™**) de cloreto de sódio de 9 mg/mL (0,9%) da bolsa de infusão.
 - Retire o volume calculado de **REGKIRONA™** do(s) frasco(s)-ampola usando uma seringa estéril.
 - Transfira o **REGKIRONA™** para a bolsa de infusão.
- Inverta suavemente a bolsa intravenosa com as mãos aproximadamente 10 vezes para misturar. **Não agite.**

Administração

A solução para infusão de **REGKIRONA™** deve ser administrada por um profissional de saúde qualificado.

- Reúna os materiais recomendados para infusão: Conjunto de infusão com filtro em linha (recomenda-se filtro PES (Polietersulfona) com tamanho de poro de 1,2 µm ou menos).

- Acople o conjunto de infusão à bolsa IV.
- Abasteça o conjunto de infusão.
- Administre como uma infusão intravenosa por bomba durante 60 minutos.
- A solução preparada para infusão não deve ser administrada simultaneamente com qualquer outro medicamento.

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requisitos em local apropriado.

Instruções de dose especial

Idosos

Não é necessário ajuste da dose de **REGKIRONA™** em pacientes idosos.

Insuficiência renal

A farmacocinética de regdanvimabe não foi avaliada em doentes com insuficiência renal. É provável que a eliminação do regdanvimabe ocorra através das vias normais de degradação das imunoglobulinas e não se prevê que a depuração seja afetada pela insuficiência renal. Nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

Insuficiência hepática

A farmacocinética de regdanvimabe não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. É provável que a eliminação do regdanvimabe ocorra através das vias normais de degradação das imunoglobulinas e não se prevê que a depuração seja afetada pela insuficiência hepática. Nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do regdanvimabe em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No geral, 906 indivíduos (24, 15, 215 e 652 indivíduos nos Estudos CT-P59 1.1, CT-P59 1.2, CT-P59 3.2 Parte 1 e Parte 2, respectivamente) foram expostos ao regdanvimabe em ensaios clínicos em indivíduos saudáveis e em pacientes não hospitalizados.

A segurança do regdanvimabe é baseada na exposição de 867 pacientes ambulatoriais (não hospitalizados) que receberam doses de regdanvimabe.

Estudo CT-P59 3.2 Parte 2 (Fase 3)

Estudo CT-P59 3.2 Parte 2 indicou um perfil de segurança aceitável após uma única dose intravenosa de regdanvimabe em pacientes com doença COVID-19 leve a moderada. Neste estudo, um total de 652 pacientes foram tratados com uma única infusão intravenosa de 40 mg/kg de regdanvimabe, enquanto 650 pacientes receberam placebo. Os eventos adversos emergentes do tratamento (*TEAEs; Treatment emergent adverse events*) foram relatados para 30,4% dos pacientes tratados com regdanvimabe e 31,1% dos pacientes tratados com placebo que foram acompanhados por pelo menos 28 dias. A reação adversa mais comumente relatada neste grupo de pacientes foi a hipertrigliceridemia (4,6% dos pacientes tratados com regdanvimabe e 4,9% dos pacientes tratados com placebo).

Eventos adversos graves emergentes do tratamento (*TESAEs; treatment-emergent serious adverse event*) foram relatados em 4 pacientes tratados com regdanvimabe (0,6%) e 1 paciente tratado com placebo (0,2%). As reações relacionadas à infusão foram os únicos *TESAEs* considerados relacionados ao tratamento do estudo (1 [0,2%] paciente, Grau 2) no grupo de tratamento com regdanvimabe, e todos os outros *TESAEs* foram considerados não relacionados ao tratamento do estudo.

Estudo CT-P59 3.2 Parte 1 (Fase 2)

No Estudo CT-P59 3.2 Parte 1, um total de 215 pacientes foram tratados com uma única infusão de regdanvimabe (40 mg/kg [N = 105] ou 80 mg/kg [N = 110]), e um total de 110 pacientes foram administrados com placebo. Após o tratamento, *TEAEs* foram relatados para 27,0% dos pacientes tratados com regdanvimabe e 30,9% dos pacientes tratados com placebo que foram acompanhados por pelo menos 28 dias. Nenhum dos *TEAEs* foi considerado grave.

No Estudo CT-P59 3.2 Parte 1 e Parte 2, após uma única dose intravenosa de regdanvimabe ou placebo, os únicos TEAEs que ocorreram com uma diferença $\geq 1\%$ entre os pacientes tratados com regdanvimabe e os pacientes tratados com placebo foram linfopenia (0,6% e 1,6%, respectivamente), a alanina aminotransferase aumentou (2,2% e 4,2%, respectivamente), a proteína C reativa aumentou (2,3% e 1,3%, respectivamente) e a gama-glutamilttransferase aumentou (1,0% e 2,8%, respectivamente).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas reportadas com regdanvimabe com base na experiência de ensaios clínicos em indivíduos saudáveis e doentes com COVID-19 leve a moderado estão listadas na Tabela 4 por classe e frequência de órgão de sistema. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem de seriedade decrescente.

Tabela 4: Lista tabelada de reações adversas

Classe de órgão do sistema Frequência	Reação adversa
Investigações	
Comum	Proteína c-reativa aumentada

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão

Reações imediatas relacionadas à infusão foram observadas em 0,6% dos pacientes tratados com regdanvimabe e em 1,1% dos pacientes tratados com placebo no Estudo CT-P59 3.2 Parte 1 e Parte 2. Os eventos relatados de febre, prurido, hipertensão e dispnéia foram leves com dois casos de febre moderados e um caso de hipertensão grave e palpitação, pré-síncope e urticária foram moderado nos pacientes tratados com regdanvimabe. Todos os pacientes no grupo de tratamento com regdanvimabe se recuperaram dos eventos.

Relatos de suspeitas de reações adversas

O relato de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isso permite a monitorização contínua da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas através do Sistema VigiMed.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência em humanos de overdose aguda com regdanvimabe. Doses únicas de até 8.000 mg foram administradas em ensaios clínicos sem toxicidade limitante da dose. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem de regdanvimabe.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

USO EMERGENCIAL

DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Silvia Akemi Kamizaki - CRF-SP nº 25.425

Importado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Santo Antônio, 175, Centro, Caieiras-SP, Brasil
CNPJ 05.452.889/0001-61

Fabricado por:
CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, Coreia do Sul
ou
Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio-Daero, Yeonsu-gu, Incheon,
21987, Coreia do Sul

Embalado por:
CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, Coreia do Sul
ou
Celltrion Pharm, Inc.
82, 2-Sandan-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju, Coreia do Sul



Mercado privado
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Mercado publico
USO RESTRITO A HOSPITAIS
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada para uso emergencial pela ANVISA em 18/08/2021.
VPS01



